ITEM 323 : ANALYSE CRITIQUE – RECHERCHE CLINIQUE ET NIVEAUX DE PREUVE

INFORMATION THÉRAPEUTIQUE, ANALYSE CRITIQUE

- ***Evidence Based Medicine*** : utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données scientifiques actuelles (évaluation critique) dans la prise en charge personnalisée de chaque patient *(cf. item 3)*
- Information thérapeutique : ensemble des ressources permettant aux médecins une prescription optimale conformément aux données disponibles de la science au moment de la prescription, et en tenant compte des préférences du patient

Information thérapeutique	**Littérature médicale**	Sources primaires	- **Articles scientifiques originaux** : résultats d'études cliniques - Revues : . Avec ou sans comité de lecture (peer- review par experts indép.) . Classées par ***impact factor*** : taux de citations par les chercheurs - Evaluer systématiquement la **validité de l'étude**
		Sources secondaires	Indexation de la littérature pour recenser toutes les études dont les négatives (Ex. banques de données type Medline, Embase, etc.) - **Editoriaux, mises au point, revues générales** : opinion d'expert(s), critiquable - **Revues systématiques, méta-analyses** : valides si rigoureuses et exhaustives
		Sources tertiaires et quaternaires	*D'après la fiche LiSA, on peut parler de ces 2 autres types de littérature :* - **Littérature tertiaire** : résumés, synthèses ou condensés pour dégager un résultat, mettre en perspective (Ex. revues narratives, revues systématiques dont méta-analyses, livres). - **Littérature quaternaire** : recommandations pour la pratique, consensus (Ex. publications d'agences type HAS, guidelines et recommandations pratiques).
	Recommandations officielles [HAS, ANSM, INCa]		- Limites : hétérogénéité, objectifs variés, actualisation nécessaire, délai avant élaboration
		Fiches BUM	= **Bon Usage du Médicament** : synthèse pour guider la prescription - Niveau d'efficacité, progrès apporté, place dans la stratégie thérapeutique…
		RBP	= **Recommandations de Bonne Pratique** - Propositions qui incluent des recommandations pour optimiser les soins - Basé sur une revue systématique de la littérature, et une évaluation des avantages et inconvénients des différentes options
		Grade	- **A, B ou C** selon le niveau de preuve de l'étude *(cf. niveaux de preuve)*
	Laboratoires		- Infos concernant les nouvelles molécules disponibles : à considérer comme de la publicité - Enjeux économiques majeurs : lien d'intérêt (aide logistique et financière pour la réalisation des études cliniques) et souvent conflit d'intérêt mettant en **doute l'objectivité** de l'information scientifique produite -> évaluation nécessaire **de l'impact** sur l'information scientifique
Lecture critique d'essai contrôlé randomisé	**Transparence**		- Prérequis indispensable pour juger de la validité : description suffisante des méthodes - Recommandations du ***CONSORT Statement*** : liste les items à rapporter dans la publication, un modèle de diagramme de flux préconisé (nombre de patients éligibles et randomisés dans chaque bras, raisons de non-inclusion, nombre de patients analysés…), etc.
	Typologie essais - Plans expérimentaux		- **Essai de supériorité :** évalue la supériorité d'un ttt par rapport au placebo ou ttt de référence - **Essai d'équivalence ou de non-infériorité :** évalue la non-infériorité ou équivalence d'un nouveau ttt (avantages : moindre coût, meilleure tolérance, simplicité utilisation, etc.) par rapport au traitement de référence (n'est jamais un placebo) ; **marge de non-infériorité** qui correspond à la **diminution acceptable d'effet** (prend en compte des considérations cliniques sur la gravité de la maladie, le critère de jugement considéré, l'efficacité du traitement de référence et les avantages du nouveau traitement) - **Groupes parallèles :** autant de bras que de traitements à l'étude ; on randomise les traitements - **Cross-over :** patients reçoivent successivement tous les traitements à l'étude, entrecoupées de périodes de « *wash-out* » ; on randomise les séquences de traitement ; **adapté que pour pathologies stables dans le temps**
	Validité interne		*« Croit-on aux résultats de cette étude ? »* - Elle repose sur la **qualité méthodologique de l'étude : contrôle de différents biais** (planification et conduite de l'essai) : de **sélection** (randomisation), de **confusion** (randomisation), de **performance/évaluation** (aveugle), **d'attrition** (ITT)
		Randomisation	= **Comparabilité initiale** des groupes pour tous les facteurs de confusion potentiels connus et inconnus, et limitant le risque de biais de sélection. ↗ la probabilité de comparabilité mais sans comparabilité stricte. - **Génération de la séquence de randomisation :** . Doit être **aléatoire** : informatisée, tables de nombres aléatoires . Faibles effectifs : randomisation par blocs, permutation, stratifiée, minimisation

Lecture critique d'essai contrôlé randomisé	**Validité interne**	Randomisation	- **Assignation secrète** (masquage de l'allocation) : pour respecter la **clause d'ignorance** (l'investigateur doit ignorer quel traitement le patient inclus va recevoir). Eviter un **biais de sélection**. Randomisation alternée ou selon une caractéristique du patient sont inadéquates (prévisibles). Privilégier : . **La randomisation centralisée :** téléphone, fax, internet . **Des enveloppes numérotées séquentiellement, scellées et opaques** . **Préparation des traitements** (évalué et contrôle) : containers identiques - Non-respect génération aléatoire ou assignation secrète : risque de **biais de sélection** ➝ **Comparabilité initiale** vérifiée par examen visuel du tableau des caractéristiques à l'inclusion (***eyeball test***). ➝ **Pas de tests statistiques** (inflation risque alpha) si la randomisation est bien faite car toute différence observée serait forcément due au hasard. Si déséquilibre : contrôle possible par **ajustement** dans l'analyse
		Aveugle (insu)	= Procédure qui vise à **masquer le traitement** reçu par le patient au cours d'un ECT - **Essais ouverts** : aveugle parfois non possible (chirurgie, psychothérapie, etc.) ; risque de modifications du comportement selon traitement reçu (biais de réalisation/suivi) . Si évaluation du critère de jugement par une tierce personne en aveugle (= simple aveugle), un comité indépendant (= comité d'adjudication) ou lecture centralisée : essai type **PROBE** *(Prospective Randomized Open Blinded Endpoint)* - **Simple aveugle** (patient) parfois dans les traitements non médicamenteux. Considérer que l'effet placebo est négligeable par rapport à l'effet propre du traitement. Acceptable dans certaines situations : . **Ethiques** : placebo expose à risques intolérables ou désagréments . **Logistiques** : traitements avec différentes formes galéniques, effets secondaires du ttt actif évidents/fréquents/spécifiques, interventions évaluer impossible à imiter . **Scientifiques** : évaluation de l'impact d'un changement de forme galénique - **Double aveugle** (patient et personne administrant le traitement) à privilégier : . En absence d'aveugle risque de biais de réalisation (= de suivi ou performance) . Aveugle assuré via un placebo pour le groupe contrôle, en cas de voie d'administration différente **double placebo** (*double dummy*) - **Aveugle de l'évaluateur** des critères de jugement : . Risque de biais d'évaluation/classement s'il connaît le groupe d'assignation . **Faible risque si critère de jugement objectif** : mortalité toutes causes, etc. . Importance d'un critère objectif ou d'une évaluation en aveugle du traitement reçu, surtout si le double ou simple aveugle n'est pas possible
		Intention de traiter (ITT)	= **Analyse de tous les patients randomisés dans le bras de randomisation qui leur a été assigné**, quel que soit le suivi/l'observance/le traitement effectivement reçu, même s'ils ont reçu l'autre traitement ou ont été perdus de vue - A tendance à **diminuer la taille de la différence** observée entre les groupes ; estimation « pragmatique » de l'effet du traitement - Evite de rompre la comparabilité initiale obtenue par randomisation et un biais d'attrition (type de biais de sélection) : perdus de vue ou non-observants potentiellement du fait d'effets secondaires ou manque d'efficacité - **Nécessite une stratégie d'imputation des données manquantes** = remplacer la valeur du critère de jugement qui est manquante pour les perdus de vue : . **Imputation multiple** le plus souvent : données manquantes remplacées par des données obtenues par simulation à partir des données observées dans l'essai . **Hypothèse du biais maximum** (très conservatrice) : considère dans un essai de supériorité que les perdus de vue sont, dans le bras expérimental, des échecs (non-répondeurs) et dans le bras contrôle, des succès (répondeurs) . Autres méthodes moins recommandées : considérer que tous les perdus de vue ont présenté l'événement ou non, *last observation carried forward* (dernière valeur connue) ➝ Si trop de données manquantes, même si imputation : interprétation essai pose prb **ITT modifiée** : pas une vraie ITT ! Parfois, certains patients ne sont pas inclus dans l'analyse sans que cela ne remette en cause de manière trop importante la comparabilité des groupes : 1. Patients inclus à tort, car n'ayant finalement pas le diagnostic requis (par exemple, patient dont le diagnostic de cancer est finalement écarté après son inclusion dans un essai comparant deux chimiothérapies), ou présentant des critères d'exclusion mal évalués initialement 2. Patients qui n'ont pas pris du tout (ou n'ont pas eu le geste chirurgical) et pour qui aucune évaluation des critères d'évaluation après la randomisation n'a été faite

Lecture critique d'essai contrôlé randomisé	**Validité interne**	Per-protocole	- Analyse uniquement les patients **compliants au protocole** (exclusion des patients avec **déviations au protocole)** : ont reçu le traitement randomisé et poursuivi pendant toute la durée de l'étude (définition non-consensuelle) ; - **Facilite la mise en évidence d'une différence** entre les groupes - Risque de détruire la comparabilité des groupes (**biais d'attrition**) ➙ Essai de supériorité : non recommandée, surestime l'efficacité du traitement ➙ Essai d'équivalence ou non-infériorité : vérifier si résultats cohérents avec l'ITT
	Pertinence clinique et taille d'effet	Pertinence clinique	= Le résultat de l'étude est-il **cliniquement intéressant** ? (changement de pratique ou de l'offre de soin) - **Pertinence de la question posée :** originale et importante pour la pratique, justification détaillée dans l'introduction de l'étude (fréquence, gravité, coût, absence de données, etc.) - **Adéquation du type d'étude à la question posée :** essai de supériorité, d'équivalence ou de non-infériorité (coût moindre, meilleure tolérance, simplicité d'utilisation, etc.) - **Choix du comparateur :** placebo, traitement actif si un traitement de référence existe - **Critère de jugement principal :** indiqué dans l'objectif principal de l'étude, cliniquement pertinent (mortalité, morbidité, douleur, qualité de vie, incapacités) **qui ne soit pas un critère intermédiaire** (exemple : privilégier le risque d'IDM/AVC à la tension artérielle pour évaluer un anti-hypertenseur). La conclusion doit porter sur le résultat pour ce critère. - **Durée de suivi :** suffisamment importante pour être pertinente pour le patient
		Taille d'effet (effect size)	Une différence statistiquement significative n'est pas toujours cliniquement pertinente, si elle est de faible amplitude entre les deux groupes. Le ***p*** quantifie la confiance que l'on a dans le fait que la différence observée existe dans la population (**significativité**) ; il faut quantifier l'importance de cette différence par la **taille d'effet** : - Critère de jugement binaire : expression de différentes manières, en désignant R_0 le risque d'événement dans le groupe contrôle et R_1 dans le groupe traitement évalué : risque relatif (RR = R_1/R_0), réduction absolue du risque (RAR = $R_1 - R_0$), réduction relative du risque (RRR = $[R_1 - R_0]/R_0$), nombre de patients à traiter (NNT = 1/RAR). Il est recommandé de privilégier la RAR par rapport à la RRR, qui peut donner une estimation trompeuse de la taille d'effet - Critère de jugement continu (score de qualité de vie, etc.) : différence de moyenne standardisée (différence des moyennes entre les groupes, divisée par l'écart-type commun) - Étude du lien entre 2 variables quantitatives : Coefficient de corrélation linéaire (r), Coefficient de détermination (r^2) - Étude du lien entre 1 variable quantitative et 1 variable qualitative : Différence moyenne entre les deux groupes, différence moyenne entre les deux groupes rapportée à l'écart type (Coefficient de Cohen)
		Bénéfice/Risque	= **Ratio entre efficacité et effets indésirables potentiels** (pour tout médicament) - Bénéfice : à partir de la taille de l'effet et de la pertinence clinique - Risque : éventuels effets indésirables (doivent être acceptables pour le patient) ➙ Recommander le traitement si rapport bénéfice-risque en **faveur du bénéfice** du nouveau traitement par rapport à son risque - Rapport **évolutif**, évalué à toutes les étapes du développement du médicament : évaluation pharmaco-thérapeutique (développement, enregistrement (AMM) et post-AMM), efficacité/efficience (service rendu en situation réelle)
	Validité externe : trans-posabilité des résultats	*« Puis-je extrapoler les résultats observés dans cette étude à la population de patients que je traite habituellement ? »* = Combinaison entre l'**extrapolabilité des résultats et la cohérence externe**, dépendant… :	
		Des centres	- Meilleure si **étude multicentrique** - **Caractéristiques des centres** surtout si traitement non médicamenteux : un traitement dans des gros centres très spécialisés n'est pas toujours transposable à des centres moins qualifiés
		De la population	- Tableau décrivant les **caractéristiques à l'inclusion** : démographie, pathologies, sévérité, traitements concomitants… - Essai **pragmatique** (critères sélection larges) *vs* essai **explicatif** (critères sélection plus stringents)
		Des traitements	- **Traitements standardisés** dans chaque bras : description précise de la galénique, du dosage, de la voie, la durée de traitement, posologie et dose
		Autres	- **Pertinence clinique** des résultats - Adhérence aux traitements : faisabilité des modalités d'administration et de surveillance dans la pratique quotidienne
	Cohérence externe	= **cohérence des résultats avec les connaissance disponibles et données existantes de la littérature** ; si 1er essai : nécessité de confirmer les résultats par d'autres études - Si concordants : confirment ce qui a déjà été observé - Si discordants : hasard, biais des différentes études, autres facteurs (caractéristiques des centres, de la population, des traitements) -> exploration par revue systématique ou méta-analyse	

ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE ET NIVEAUX DE PREUVE

L'évaluation thérapeutique concerne tous les types de traitement : médicaments, dispositifs médicaux, interventions chirurgicales, psychothérapies, physiothérapies, éducation thérapeutique…

Cadre réglementaire

Médicaments *(+ cf. item 20)*

Phase	Population	Objectifs
Préclinique	Etudes « *in vitro* » (milieux artificiels), « *in vivo* » (animaux vivants) et « *in silico* » (programmes informatiques)	
	- Animal	- Toxicologie - Pharmacocinétique + pharmacodynamique
I	- Petit nombre de volontaires sains (souvent 10-30 individus) - Parfois malades si toxicité probable (cancers, SIDA)	- Tolérance (dose maximale tolérée) - Mode d'administration optimal - Profil de tolérance, effets indésirables - Pharmacocinétique + pharmacodynamique - Calcul des doses pour la phase II
II	- Petit nombre de malades (avec ou sans groupe contrôle) - CJ souvent d'obtention rapide (et pas forcément clinique)	- Efficacité pharmacologique avec relation dose-effet et concentration-effet - Sécurité d'emploi à court terme - Calcul des doses pour la phase III - Rarement : AMM au décours (mal. Rares, oncologie…)
III	**Essai contrôlé randomisé** -> obtention **AMM** si résultats concluants	
	- Grand nombre de malades	- Efficacité clinique/thérapeutique - Sécurité d'emploi à court et moyen terme
IV = post-AMM	- Population générale	- **Pharmacovigilance :** sécurité en conditions réelles d'utilisation, EI rares, interactions médicamenteuses - Nouvelle(s) indication(s)

Dispositifs médicaux

- Marquage **CE** nécessaire pour obtenir l'AMM
- Atteste que le dispositif est conforme aux exigences essentielles des directives applicables et qu'il a été soumis à la procédure d'évaluation de la conformité prévue dans ces directives

Niveaux de preuve

Identifier les ressources **les plus fiables** parmi la littérature. Le niveau de preuve d'une étude s'évalue selon :
- **L'adéquation du protocole** d'étude à la question posée ;
- **L'existence de biais** dans la planification et la conduite de l'étude ;
- **La puissance de l'étude** et **l'adaptation de l'analyse statistique** aux objectifs de l'étude.
- Pour les essais cliniques : **pertinence de la question posée (objectif)**
  . Nature des critères de jugement : importants pour le patient ou non
  . Choix de la population d'étude : **représentativité**
  . Nature de l'intervention évaluée
  . Choix du traitement contrôle (comparateur) et pertinence de la durée du suivi

Preuve	Type d'étude	Grade des recommandations
Niveau 1	- Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées	**Grade A** Preuve scientifique établie
Niveau 2	- Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte	**Grade B** Présomption scientifique
Niveau 3	- Etudes cas-témoins	**Grade C** Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4	- Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives	

➙ **Essai contrôlé randomisé** en **double aveugle,** avec **ITT** et **puissance suffisante :**
- Meilleur niveau de preuve, limitation des biais, groupes comparables en tout point et maintien de la comparabilité au cours du suivi => toute différence observée ne peut être **attribuable qu'au traitement proposé**

➙ Pas de lien de causalité avec les études observationnelles

Le niveau de preuve **ne dépend pas du résultat** de l'étude : même niveau de preuve pour une étude négative par rapport à une étude positive (si bien conduite)

EFFET PLACEBO

Effets placebo/nocebo	**Définitions**	- Effet thérapeutique non spécifique produit par l'administration d'une intervention inerte, dénuée de toute propriété physique ou pharmacologique . Effet **placebo** : positif = diminution des symptômes ou amélioration de l'état du patient . Effet **nocebo** : négatif = survenue d'effets indésirables (nausées, vomissements, vertiges…)	
	Mécanismes et influences	- Surtout **psychologiques**, liés aux attentes du patient et un mécanisme de conditionnement, mais **largement méconnus** - **Variabilité individuelle, non reproductible (aléatoire), non-spécifique, absence d'effet-dose** - Meilleure réponse si :	
		Malade	- Personne **anxieuse**, **attentes importantes**
		Pathologie	- **Maladie chronique** et/ou **symptomatique**
		Médicament	- Médicament **injectable, oral**, avec un **mauvais goût, couleur, fréquence des prises**
		Médecin et relation	- Médecin semblant **convaincu** par le traitement, notoriété, âge - **Relation de confiance** entre le médecin et le malade, empathie
	Conséquences	- L'évaluation de l'efficacité d'un traitement évalue à la fois son **effet spécifique et effet placebo** ➔ Contrôler effet placebo par un groupe contrôle comparable recevant placebo *ou* traitement actif	
Médicaments placebo	**Définition**	- Substance **inerte**, dépourvue de toute activité physique ou pharmacologique, administrée à la place d'un traitement actif afin de susciter ou contrôler les effets liés à la prise de ce traitement	
	Utilisation	Recherche	- Essais contrôlés randomisés (phase III) : tenir compte de l'effet placebo et évaluer **l'effet spécifique** du traitement expérimental - Placebo apparence identique dans le groupe contrôle = patient **en aveugle** du traitement reçu (limitation biais) - Utilisation : si absence de traitement de référence, rendre deux traitements actifs indiscernables (double placebo), comparer évolution d'un nouveau traitement au traitement de référence (« add-on ») - Médicaments, aiguilles placebo (acupuncture), interventions placebo (dispositifs médicaux inactifs, partie seulement d'une intervention chirurgicale, etc.)
		Pratique médicale	- Médicaments placebos à certains malades et dans certaines conditions - Homéopathie repose sur l'effet placebo - Mais peut mettre en péril la relation de confiance

MÉTA-ANALYSES

- Synthèse quantitative des résultats des différents essais réalisés pour répondre à une question clinique donnée

Démarche

- Démarche scientifique **rigoureuse** et **reproductible** en deux grandes parties :

Revue systématique

Pour identifier les études réalisées, publiées ou non, répondant à la question posée :
- **Recherche des études** : exhaustive, plusieurs bases (MEDLINE®, Embase, Central de Cochrane…)
- **Recherche des études non publiées (littérature grise) :** Les études avec résultats positifs sont plus souvent publiées par rapport aux études négatives. Intérêt des registres d'essais (ClinicalTrials.gov), actes des principaux congrès du domaine, requête auprès des industriels et experts du domaine
- **Sélection des études :** par deux personnes indépendantes selon des critères de sélection pré-établis
- **Evaluation du risque de biais des études sélectionnés :** par deux évaluateurs indépendants

Méta-analyse

- **Synthèse quantitative de l'effet du traitement** combinant les résultats des essais sélectionnés, et de qualité méthodologique satisfaisante
- Moyenne pondérée selon la précision de l'effet traitement de chaque essai : plus l'effet traitement est précis dans un essai (grand nb de patients et d'événements), plus cet essai aura un poids important dans la méta-analyse

Hétérogénéité

Evaluation de la **variation de l'effet traitement d'un essai à l'autre** : reflète les différences entre études (patients inclus, traitement évalué en termes de dose ou durée, méthodologie, etc.)
- Visuellement : ***forest plot*** (chevauchement entre IC95%)
- **Test statistique d'hétérogénéité :** rejette une homogénéité si significatif (p<0,05)
- **Coefficient I^2 :** proportion de variation entre les études due à l'hétérogénéité plutôt qu'à la chance. Entre 0 et 100%, plus I^2 ↗ plus l'hétérogénéité ↗

Présentation des résultats

- **Forest plot :** graphique où est représenté :
  . **L'effet traitement** de chaque étude : carré proportionnel au poids de l'étude
  . **Son intervalle de confiance à 95%** : barre horizontale
  . **Mesure d'association** : en abscisse
  . **L'estimation combinée** de l'effet traitement avec l'intervalle de confiance, résultat de la méta-analyse : représentée en bas par un **losange**

Intérêts et limites

Intérêts

- Améliore la **précision** de l'effet du traitement
- Augmente la **puissance statistique**
- Accroît la **représentativité** des patients : patients d'études aux caractéristiques différentes
- Apporte une **réponse en cas d'essais discordants** et **exploration des causes de cette hétérogénéité**
- Aide à la **planification des futurs essais**

Limites

- **Biais de publication :** difficile d'identifier les études non publiées, études positives plus publiées
- **Etude rétrospective** : fondée sur des données déjà publiées donc plus de maîtrise de l'exposition au traitement → intérêt des **protocoles prédéfinis enregistré sur le site PROSPERO** pour ne pas les modifier en cours d'étude (risque de biais)
- **Subjectivité de certaines étapes :** sélection des études, évaluation du risque de biais, extraction des résultats… → intérêt de **deux évaluateurs indépendants** pour améliorer la reproductibilité

Lecture critique

- La **revue systématique a-t-elle été rigoureuse** (littérature grise : études non publiées) ?
- Les auteurs ont-ils évalué le **risque de biais des études** sélectionnées ?
- Les différentes étapes ont-elles été réalisées par **deux personnes indépendantes** pour améliorer la reproductibilité ?
- **L'hétérogénéité** entre les études a-t-elle été évaluée ?

→ Recommandations ***PRISMA*** *Statement* pour rapporter de façon standardisée les données

PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Justification de l'utilité des études pharmaco-épidémiologiques :
- Essais contrôlés randomisés :
  . **Validité externe limitée** (peu de patients âgés/comorbidités) → peu représentatif de la pratique
  . **Taille et suivi relativement limités** → difficile de mettre en évidence des EI rares, parfois graves
  . **Grande spécificité question posée**
  . Absence évaluation efficacité et risques à **long terme**
- **Pharmacovigilance limitée :**
  . Sous-notification spontanée des événements indésirables
  . Absence d'info sur le nombre de patients à risque de présenter un événement indésirable

→ **Intérêt de la pharmaco-épidémiologie :** évaluation **efficacité et utilisation** des médicaments, **effets indésirables**

Définition

Application du raisonnement et des méthodes épidémiologiques à l'étude des traitements et leurs effets sur un **grand nombre d'individus** : principalement **études observationnelles** en **post-AMM** (**phase IV**). Plusieurs objectifs :
- **Décrire** la population effectivement traitée, la **comparer** à la population chez qui l'efficacité a été démontrée
- **Evaluer le respect des recommandations** de bonne pratique concernant la prescription de ces médicaments
- Evaluer si les **bénéfices théoriques des essais sont retrouvés en pratique courante**
- Surveiller les **événements indésirables**, réaliser des **études *ad hoc*** pour étudier l'association à un événement particulier
- Evaluer la **satisfaction des patients** concernant la prise du médicament et son **impact sur leur qualité de vie**

Types d'études

- Selon l'objectif évalué : étude transversale, de cohorte, cas-témoins, *case-crossover*…
- Etudes sur **bases de données médico-administratives → Système National des Données de Santé** (SNDS) regroupant :
  . Données de l'**Assurance Maladie :** Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie **(SNIIRAM)**. Données sociodémographiques et médicales, diagnostics d'ALD, prestations remboursées, date de décès, identification des professionnels et établissements de santé ayant participé aux soins…
  . Données des **hôpitaux** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information **(PMSI)**
  . Causes médicales de **décès :** base du **CépiDC**

Lecture critique

- Patients plus représentatifs de la pratique mais deux principaux problèmes :

Facteurs de confusion	- Pris en compte par **ajustement** (analyse **multivariée**), **appariement**, **stratification** - **Score de propension :** particulièrement adapté aux études de pharmaco-épidémiologie . Probabilité de recevoir le traitement conditionnellement aux caractéristiques du patient et médecin . Estimé par **régression logistique :** tient compte des facteurs de confusion liés à la prescription . Permet de minimiser un éventuel **biais d'indication**, qui est un biais de confusion . Mais possible biais de confusion résiduel si tous les facteurs de confusion n'ont pas été recueillis
Imputabilité	- Difficulté d'affirmer un lien de causalité entre prise du traitement et l'événement - Significativité statistique n'est pas preuve du lien causal → **critères de Bradford-Hill**

LIENS D'INTÉRÊT

Définitions	- **Liens d'intérêt** = liens avec des personnes ou des organismes, résultant de la vie personnelle ou professionnelle, pouvant être porteurs **d'intérêts professionnels**, **personnels** ou **financiers**, conduisant à porter des **appréciations subjectives** dans une situation pouvant les mettre en jeu. Peuvent être **directs ou indirects** (conjoint, famille…) - **Conflits d'intérêt :** naissent d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'une personne sont susceptibles, par leur nature ou intensité, de mettre en cause son **impartialité ; non systématique** en cas de liens d'intérêt	
Nature	**Financiers**	- Chercheur employé ou ex-employé d'un laboratoire pharmaceutique - Subventions de recherche par un laboratoire pharmaceutique pour une étude - Rémunérations ponctuelles du chercheur par le laboratoire pharmaceutique - Détentions d'actions ou d'options d'achat (*stock options*) du laboratoire pharmaceutique - Financement par le laboratoire pharmaceutique de congrès, voyages, matériel, déjeuners…
	Autres	- **Reconnaissance professionnelle** - **Promotion** - **Compétitivité** entre équipes de recherche - **Relations** personnelles ou amicales
Impacts	→ Les liens d'intérêt peuvent influencer les auteurs, même de manière inconsciente, lors de la planification ou conduite d'une étude, la rédaction de l'article, voire peuvent biaiser les résultats de l'étude et ses conclusions - Critères à rechercher : cohérence du protocole, respect des bonnes pratiques cliniques, indépendance entre investigateurs et industrie/comité éditorial de la revue, indépendance entre revue et industrie pharmaceutique concernée, analyse statistique des résultats indépendante du promoteur, déclaration liens d'intérêt des auteurs - A discuter : durée et étendue des liens d'intérêt, niveau d'expertise d'un médecin n'ayant jamais conduit d'étude clinique, difficultés d'identifier des experts sans liens d'intérêt (maladies rares)	
Déclaration	- **Déclaration de tous les liens d'intérêt** en relation avec l'étude signée par les auteurs, quel qu'en soit le type d'étude - **Transparence** imposée par la loi du 29/12/2011, répertoriée dans la base de données publique Transparence-Santé : . **Avantages** : tout versement **≥ 10€** par une entreprise à un professionnel de santé sans contrepartie (matériel, repas, transport, hébergement…) . **Conventions** : accords impliquant des obligations de part et d'autre (participation à un congrès, activité de recherche, actions de formation…) . **Rémunérations** : sommes versées à un acteur de la santé en contrepartie d'un travail ou d'une prestation	